

Приобретенная гемофилия у пациентки с системной красной волчанкой: описание клинического наблюдения

С.А. Алексеева¹, Н.И. Зозуля², Т.М. Решетняк¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России 125167, Российская Федерация, Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²National Medical Research Center for Hematology 125167, Russian Federation, Moscow, Novy Zykovsky road, 4

Контакты:
Решетняк Татьяна Магомедовна,
reshetnyak.tatjana@yandex.ru
Contacts: Tatiana Reshetnyak,
reshetnyak.tatjana@yandex.ru

Поступила 26.08.2024
Принята 29.04.2025

Приобретенная гемофилия (ПГ) — редкое заболевание, развивающееся в результате синтеза антител к эндогенному VIII, редко — к IX фактору свертывания крови. Клиническим проявлением ПГ являются спонтанные кровотечения. Данное заболевание чаще развивается у пациентов старшего возраста и в 50% случаев отмечается при злокачественных новообразованиях и аутоиммунных ревматических заболеваниях. В данной статье описан клинический случай: ПГ, дебютировавшая незадолго до манифестации системной красной волчанки.

Ключевые слова: приобретенная гемофилия, системная красная волчанка, спонтанные кровотечения, аутоантитела

Для цитирования: Алексеева СА, Зозуля НИ, Решетняк ТМ. Приобретенная гемофилия у пациентки с системной красной волчанкой: описание клинического наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):318–323.

ACQUIRED HEMOPHILIA IN PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: CLINICAL CASE REPORT

Sofya A. Alekseeva¹, Nadezhda I. Zozulya², Tatiana M. Reshetnyak¹

Acquired hemophilia is a rare disease that develops because of the synthesis of antibodies to endogenous VIII blood clotting factor. The most common symptom of acquired hemophilia is spontaneous bleeding. Acquired hemophilia is observed more frequently in older population and in 50% is secondary to malignant tumors and autoimmune rheumatic diseases. In this article, we present a clinical case of autoimmune hemophilia that developed shortly before the onset of systemic lupus erythematosus.

Key words: acquired hemophilia, systemic lupus erythematosus, spontaneous bleeding, autoantibodies

For citation: Alekseeva SA, Zozulya NI, Reshetnyak TM. Acquired hemophilia in patient with Systemic lupus erythematosus: Clinical case report. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):318–323 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-318-323

Введение

Приобретенная гемофилия (ПГ) — редкое аутоиммунное заболевание, развивающееся в результате синтеза антител к эндогенному VIII, реже — к IX фактору свертывания крови (F). Клиническим проявлением ПГ являются спонтанные кровотечения. Частота ПГ варьирует от 0,3 (в возрастной группе 16–64 лет) до 15 (в возрастной группе старше 85 лет) на 1 000 000 в год [1]. Казуистически редко ПГ дебютирует до 16 лет [2]. ПГ может возникать в послеродовом периоде, при злокачественных новообразованиях (ЗНО), на фоне терапии некоторыми лекарственными препаратами, при аутоиммунных заболеваниях, а также на фоне полного здоровья. В литературе описаны случаи ПГ при таких аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), гигантоклеточный артериит, дерматомиозит/полимиозит и болезнь Шегрена (БШ) [3]. При СКВ аутоантитела, нарушающие функционирование FVIII, возникают очень редко: отмечено 10 случаев из 215 пациентов с ПГ за 10 лет наблюдения [4].

Из-за низкой распространенности ПГ редко диагностируется своевременно. Низкая

осведомленность может стать причиной несвоевременного и некорректного лечения, критически важного для купирования жизнеугрожающих кровотечений. Вследствие расширения терапевтических возможностей и накопления опыта ведения таких пациентов смертность от кровотечений при ПГ снизилась с 20% до 3–9% [5–7]. В данной статье описан случай ПГ у больной СКВ с синдромом Шегрена (СШ). При приобретенной гемофилии отсутствует прямая связь между результатами лабораторных исследований и клиническими проявлениями, что определяется кинетикой взаимодействия аутоантител с FVIII. Встречается «ложное» *in vitro* снижение активности факторов внутреннего пути (FIX, FXI и FXII), ассоциированное с эффектом «быстродействующего» ингибитора в высоких титрах [5].

Описание клинического наблюдения

Пациентка П., 33 года, госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой впервые в феврале 2024 г. с жалобами на появление спонтанных гематом, утреннюю скованность в мелких суставах кистей и проявления синдрома Рейно. Ранее геморрагических

симптомов не отмечалось. У родственников также не наблюдалось эпизодов спонтанных и жизнеугрожающих кровотечений; у пациентки есть сын — здоров. У деда по материнской линии в анамнезе тромбоз. Менструальный цикл сохранен: менархе в 14 лет; цикл регулярный; менструации каждые 28 дней длительностью от 3 до 6 дней, умеренные (до 5 прокладок normal); беременность — 1, роды — 1.

Из анамнеза заболевания: дебют в ноябре 2022 г. (в возрасте 31 года) с появления спонтанных экхимозов и подкожных гематом на коже конечностей. Пациентка консультирована гематологами по месту жительства, медицинская документация не предоставлена, терапия не получала. В июле 2023 г. впервые отметила увеличение шейных, подключичных, подмышечных и паховых лимфоузлов. Консультирована гематологом, онкологом, рекомендовано динамическое наблюдение. 02.10.2023 в связи с сохранением лимфаденопатии проведена тонкоигольная аспирационная биопсия подмышечных лимфоузлов с двух сторон — выявлена выраженная лимфоидная инфильтрация; клетки с признаками атипии не обнаружены; данных, свидетельствующих о ЗНО, не получено. В месте пункции развилась гематома. С октября 2023 г. пациентка отмечала появление скованности и припухлости мелких суставов кистей, периодической сухости во рту, с ноября 2023 г. — изменение цвета пальцев кистей на фоне стресса и холода. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) правой кисти от 30.10.2023 выявлены признаки артрита запястно-пястных, пястно-фаланговых, межфаланговых суставов правой кисти. При лабораторном обследовании обнаружена лейкопения (до $2,2 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига в лейкоцитарной формуле при нормальном количестве тромбоцитов и нормальном уровне гемоглобина; протеинурия до 1 г/л, анализ мочи на суточную протеинурию не выполнялся. Были выявлены выраженные гипокоагуляционные нарушения плазменного гемостаза с удлинением активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) до 104,4 с, дефицитом FVII — 0,1% (норма 70–120%), FVIII <5% (тяжелая форма соответствует активности FVIII <1%, средняя — 1–5%, легкая — 5–30%), ингибитора FVIII — 250 БЕ (единицы Бетесда; норма 0–0,6), FIX — 0,2% (норма 65–150), FXI — 0,4% (норма 67–127), FXII — 0,3% (норма 67–143). При иммунологическом анализе крови выявлен антинуклеарный фактор (АНФ) на клетках HEp-2 1/5120, ядерный гранулярный тип свечения. 10.01.2024 пациентка консультирована врачом-гематологом в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; диагноз: ПГ аутоиммунного генеза, рекомендована консультация в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для уточнения диагноза. На момент госпитализации сохранялись артралгии, лекарства не принимала.

При осмотре отмечалось наличие подкожных гематом в районе предплечий и бедер, различной давности. Периферические суставы внешне не были изменены, экссудативных изменений в них не было, однако пациентка отмечала кратковременные сгибательные контрактуры суставов кистей по утрам, которые проходили самостоятельно. Органы без видимой патологии. Артериальное давление (АД) на обеих руках в положении сидя — 124/72 мм рт. ст. Дизурических явлений не отмечала. Периферических отеков не было.

В клиническом анализе крови выявлена лейкопения (до $2,2 \times 10^9/\text{л}$), без сдвига в лейкоцитарной формуле при нормальном количестве тромбоцитов и нормальном

уровне гемоглобина. В клиническом анализе мочи: эритроцитурия (10–12 в поле зрения), протеинурия (0,58 г/л); в анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты (4500), эритроциты (22000); протеинурия 0,89 г/сут. При проведении коагулограммы выявлены гипокоагуляционные нарушения в виде изолированного удлинения АЧТВ (99,5 с). В иммунологическом анализе крови обнаружен высокий титр АНФ — 1/2560, крапчатого свечения; положительная прямая проба Кумбса ++ без ретикулоцитоза; гипокомплементия C3 — 0,34 г/л (норма 0,9–1,8 г/л), C4 0,019 г/л (норма 0,1–0,4 г/л). Обнаружены антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) — 292,9 МЕ/мл (норма 0–100 МЕ/мл), антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) — 100,0 Ед/мл, антитела к La/SSB (анти-La/SSB) — 56,1 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), антицентромерные антитела (АЦА) — 113,3 Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл), гипергаммаглобулинемия — 24,40 г/л, общий белок — 76 г/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI — 82,3 мл/мин/1,73 м². Проведение биопсии почки было временно противопоказано из-за высокого риска развития кровотечения.

При рентгенологическом исследовании кистей и стоп выявлены признаки отека мягких тканей. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК): начальные интерстициальные изменения в обоих легких; единичные мелкие участки парасептальной эмфиземы. При сиалографии получено 2,0 мл слюны с незначительным количеством взвеси. При сиалографии выявлены признаки паренхиматозного сиалоаденита (поздняя стадия). Ультразвуковое исследование слюнных желез: признаки паренхиматозного сиалоаденита.

На основании полученных данных была установлена СКВ, хроническое течение, с поражением почек (нефрит), суставов (артрит/артралгии), гематологическими нарушениями (лейкопения, Кумбс-позитивная анемия, дефицит FVIII, FIX, FXI, FXII) и иммунологическими нарушениями (анти-дсДНК, гипокомплементия по C3, C4, АНФ+), высокая активность (оценка по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 17 баллов), индекс повреждения (ИП) — 0. СШ с поражением слюнных желез (паренхиматозный сиалоаденит), легких (интерстициальные изменения), иммунологические нарушения (АНФ+, анти-Ro/SSA+, анти-La/SSB+, АЦА+), ESSDAI (EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) Sjögren's syndrome disease activity index) — 8 баллов. Диагноз СКВ соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 г. [8], диагноз СШ — отечественным критериям 2001 г. [9]; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — M32.1. Для оценки активности СКВ использован индекс SLEDAI-2K [10, 11]. За отсутствие активности СКВ принималось значение SLEDAI-2K 0 баллов, за низкую активность — 1–5 баллов, за среднюю — 6–10 баллов, за высокую — 11–19 баллов, за очень высокую — более 20 баллов [9]. Оценку повреждения органов проводили по ИП SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics)/ACR [12, 13]. Для оценки активности СШ использован индекс ESSDAI [14]. Сопутствующий диагноз: наследственный дефицит FIX (D67), FVIII, легкая степень (D66).

Назначена пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно 250 мг № 3 с переходом на пероральный прием

преднизолона в дозе 10 мг/сут., гидроксихлорохин 200 мг/сут. Низкая доза преднизолона обусловлена нежеланием пациентки принимать глюкокортикоиды. Во время стационарного лечения у пациентки развился геморрагический вулвит. Учитывая высокий риск жизнеугрожающего кровотечения, высокую активность СКВ (SLEDAI-2K — 17 баллов) с поражением почек и наличие факторов неблагоприятного прогноза по СШ (генерализованная лимфаденопатия, лейкопения, гипергаммаглобулинемия), 27.02.2024 инициирована терапия ритуксимабом 1000 мг с премедикацией метилпреднизолоном 500 мг и хлоропирамином 20 мг — инфузию перенесла удовлетворительно, нежелательных явлений (НЯ) не зафиксировано.

На 3-и сутки после инфузии ритуксимаба пациентка амбулаторно отметила появление давящей боли в затылочной области, крапивницы с небольшим зудом и подъем температуры до 38,7 °C с ознобом в течение суток. Данное состояние пациенткой было расценено как НЯ на гидроксихлорохин, в связи с чем препарат самостоятельно отменила, за медицинской помощью не обращалась, НЯ не было зафиксировано. Пациентка самостоятельно уменьшила дозу преднизолона с 10 до 5 мг/сут.

При повторной госпитализации 21.03.2024 пациентка отмечала ухудшение состояния: усиление скованности по утрам в мелких суставах кистей, изменение цвета пальцев рук на холоде и при стрессе, периодически сухость во рту, отек кистей, ноющие боли в голени. Выполнена вторая инфузия ритуксимаба 1000 мг с премедикацией метилпреднизолоном 500 мг и хлоропирамином 20 мг. В течение суток отмечена НЯ — повышение температуры тела до 38,1 °C, озноб, покраснение и зуд предплечий, лица, кистей, покраснение глаз. В связи с НЯ на ритуксимаб и недостаточной эффективностью проводимой терапии пациентке по месту жительства рекомендован микофенолата мофетил (500 мг/сут. с постепенным увеличением дозы до 2000 мг/сут. через 4 недели), а также продолжение терапии пероральным преднизолоном 10 мг/сут., гидроксихлорохином 200 мг/сут. По организационным причинам (отсутствие препарата в аптечной сети) пациентка начала прием микофенолата мофетила в мае 2024 г. с дозировки 250 мг/сут., постепенно увеличивая дозу до 1000 мг/сут. Из-за респираторных инфекций трижды прерывала прием препарата. В июле 2024 г. отметила ухудшение состояния — появление 7 спонтанных гематом за месяц — на фоне самостоятельного снижения дозы преднизолона до 5 мг/сут. В настоящее время пациентка продолжает терапию преднизолоном 5 мг/сут., микофенолата мофетил 2 г/сут., гидроксихлорохином 200 мг/сут. Амбулаторно пациентка не отмечает появления новых подкожных гематом (синяков), кровотечений не зафиксировано. В коагулограмме отмечается снижение АЧТВ со 104 с исходно до 56 с; исследование факторов свертывания крови не проводилось.

Обсуждение

Аутоантитела против специфических факторов свертывания крови FVIII/IX нарушают их связывание, что приводит к кровоизлияниям в кожу, мышцы, желудочно-кишечный тракт и другие участки. Наиболее распространенные сопутствующие заболевания, связанные с ПГ, — ЗНО, инфекции и ревматические заболевания. При ПГ наиболее распространены ингибиторы FVIII, а ингибито-

ры FIX чрезвычайно редки. Возникновение ПГ обусловлено образованием специфических или неспецифических аутоантител к эндогенному FVIII/IX с дальнейшим формированием циркулирующих иммунных комплексов, их элиминацией макрофагальной системой и снижением количества и качества факторов свертывания в плазме [5, 15, 16].

Основным клиническим проявлением ПГ являются кровотечения: подкожные (>80%) и внутримышечные (>40%), желудочно-кишечные (>20%), урогенитальные, внутрибрюшные и другие кровотечения (<10%) [1, 5, 16]. Для ПГ не свойственны гемартрозы, однако в литературе имеются данные о подобных случаях [17, 18]. Кровотечения при ПГ часто развиваются спонтанно, и их тяжесть не коррелирует с уровнем факторов свертывания крови или количеством ингибитора [1], поскольку под воздействием антител к FVIII/IX функция FVII/FIX может быть изменена полностью (тип I) или частично (тип II), а также может остаться неизменной [4]. Антитела блокируют прокоагулянтную активность фактора VIII или IX, и поэтому их называют ингибиторами. Присутствие ингибитора в крови подтверждается с помощью теста Бетесда, результат которого выражается в БЕ. Чем больше концентрация ингибитора в крови, тем больше БЕ. Низким считается титр ингибитора от 0,6 до 5 БЕ, высоким — свыше 5 БЕ. Встречается также бессимптомное течение ПГ, которое может быть обнаружено при профилактическом обследовании, при случайном выявлении удлинения АЧТВ [5, 6]. Важно отметить, что тяжесть ПГ не коррелирует с тяжестью основного ревматического заболевания.

В круг дифференциального поиска при ПГ входят: дефицит других факторов свертывания (в том числе гипопротромбинемия, ассоциированная с наличием волчаночного антикоагулянта (ВА)), присутствие ВА, а также наследственная гемофилия [5]. При проведении дифференциального диагноза с врожденной гемофилией следует помнить, что это наследственное X-сцепленное заболевание, поэтому болеют в основном мужчины. Дебют врожденной гемофилии часто приходится на ранний детский возраст, а типичным клиническим проявлением являются гемартрозы, не свойственные ПГ [1]. Остаточная активность FVIII обычно не обнаруживается при врожденной гемофилии А, но может обнаруживаться при ПГ [4, 19].

Алгоритм диагностики ПГ представлен на рисунке 1.

Диагностику ПГ может осложнять одновременное выявление ингибитора фактора свертывания и ВА [15, 19–21].

Основными задачами терапии ПГ являются остановка кровотечения, элиминация ингибитора и терапия основного заболевания [5, 16].

С целью элиминации ингибитора FVIII используются глюкокортикоиды (ГК), циклофосфамид (ЦФ) и другие иммуносупрессанты, генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) — ритуксимаб [4, 5, 16, 20]. Первой линией терапии считается монотерапия ГК (преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут. в течение 4–6 недель) и комбинация ГК (1–2 мг/кг/сут. перорально в течение максимум 6 недель) с ЦФ [5]. Препаратом второй линии считается ритуксимаб, применяемый в комбинации с ГК [1, 5, 22]. По данным Европейского регистра приобретенной гемофилии (EACH2, European Acquired Hemophilia Registry) [23], эффективность монотерапии ритуксимабом ниже, чем монотерапии ГК, а комбинированная терапия ГК + ритуксимаб по эффективности не превосходит комбинацию ГК + ЦФ. При рефрактерном течении



Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с подозрением на приобретенную гемофилию [1]: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ВА – волчаночный антикоагулянт; F – факторы свертывания крови; анти-FVIII – антитела к FVIII

заболевания применяются другие иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин, винкристин, такролимус, азатиоприн, микофенолата мофетил и сиролимус, однако имеющихся в литературе данных об их эффективности недостаточно [6, 7, 17]. С целью временного удаления ингибитора FVIII из крови пациента может использоваться плазмаферез или иммуносорбция [6]. Однако эти методы могут вызывать НЯ, имеют высокую стоимость и доступны в ограниченном числе специализированных центров.

При выборе терапевтической тактики необходимо учитывать основное заболевание, на фоне которого развилась ПГ. Так, лечение пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями требует более агрессивной терапевтической тактики, сочетающей ГК и иммуносупрессанты или ритуксимаб [7, 24]. Уровень ингибитора FVIII, уровень FVIII в плазме крови, а также наличие IgA к FVIII на момент постановки диагноза могут служить предикторами ответа на терапию [5, 6, 21, 22, 25]. При высоком уровне ингибитора рекомендуется комбинированная терапия ГК + ЦФ/ритуксимаб или ГК + ритуксимаб + ЦФ внутривенно при уровне ингибитора более 100 БЕ и неполном ответе на терапию ГК + ритуксимаб [5, 21]. Контроль эффективности терапии производится через 3–5 недель; если не наблюдается снижения титра ингибитора или повышения уровня FVIII, следует рассмотреть вопрос о смене терапии [5, 6].

В качестве гемостатической терапии и для профилактики кровотечений при проведении инвазивных процедур могут быть использованы рекомбинантный FVII, концентрат активированного протромбинового комплекса, рекомбинантный FVIII, десмопрессин, транексамовая кислота, концентрат FVIII. Последний применяется только у пациентов с низким уровнем ингибитора FVIII (<5 БЕ)

или при отсутствии вышеперечисленных гемостатических препаратов. В случае его использования необходим постоянный контроль уровня FVIII в плазме, поскольку FVIII нейтрализуется ингибитором. Выбор терапии основывается на особенностях пациента, его ответе на лечение, доступности препаратов и опыте лечащего врача. В случаях, не требующих гемостатической терапии, рекомендуется динамическое наблюдение. Эффективность лечения оценивается путем клинического осмотра и мониторинга уровня гемоглобина [5, 6]. Основными НЯ являются аллергическая реакция, тромбоцитопения (в случае применения рекомбинантного FVIII) и тромбоз (2,9–4,8%) [6].

После достижения полной ремиссии пациент должен находиться под наблюдением – рецидив ПГ встречается примерно в 10–20% случаев [5]. Поскольку дебют или рецидив ПГ не связан с активностью основного заболевания [6, 24], рекомендуется дополнительный контроль уровня АЧТВ и FVIII ежемесячно в течение первых 6 месяцев, затем 1 раз в 2–3 месяца в течение следующих 6 месяцев и далее 1 раз в полгода. При появлении любых необычных кровотечений пациентам следует обратиться за медицинской помощью [6]. Также следует проявить настороженность в отношении инфекционных заболеваний на фоне иммуносупрессивной терапии, поскольку в последнее время отмечается увеличение смертности вследствие инфекционных причин при уменьшении летальных исходов от кровотечения [5, 6].

Смертность при ПГ варьирует от 7,9 до 22% [3] и связана в большей степени с сопутствующими ЗНО [17]. Серьезные кровотечения отмечаются у 85% пациентов [25] и приводят к летальному исходу в 3–9% случаев [17, 26, 27].

В литературе [3, 4, 16, 28], упоминается позитивность пациентов с ПГ по анти-Ro/SSA и анти-La/SSB, однако

не приведены данные дообследования пациентов на СШ. Учитывая относительно частое упоминание этой лабораторной находки у пациентов с СКВ и ПГ, можно предположить, что данные пациенты также имели не диагностированный СШ. Еще одним предположением является патогенетическая связь СКВ, СШ и ПГ, однако эти догадки требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

Особенностью данного клинического случая является сочетание ПГ, СКВ и СШ. СКВ в сочетании с СШ встречается достаточно часто — в 28% случаев [29], а ПГ может манифестировать и при СКВ, и при БШ [3]. У нашей пациентки заболевание дебютировало с проявлений ПГ — спонтанных экхимозов. Примечательно, что при практически полном отсутствии FVIII и FIX менструальный цикл пациентки был сохранен, не отмечалось обильных и длительных маточных кровотечений, а на момент постановки диагноза активность заболевания определялась поражением почек, суставов и лабораторными изменениями (лейкопенией, гематурией, протеинурией, высоким уровнем анти-дсДНК, гипокомплементемией). Принимая во внимание детородный возраст пациентки и репродуктивные планы, а также высокую активность СКВ и факторы неблагоприятного прогноза СШ, терапией первой линии была выбрана комбинация пульс-терапии метилпреднизолоном (с переходом на пероральный прием преднизолона) и ритуксимаб. Из-за НЯ на инфузию РТМ была рекомендована терапия микофенолата мофетиллом, от назначения ЦФ решено было воздержаться, учитывая репродуктивные планы пациентки.

Выводы

Актуальность данной работы определяется редкостью ПГ и ее сочетания с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, потенциально жизнеугрожающими клиническими проявлениями, а также трудностью верификации диагноза и курации пациентов. Настороженность и осведомленность клиницистов в отношении ПГ необходимы для своевременной диагностики и лечения таких пациентов. Также необходимы дальнейшие исследования для разработки терапевтической тактики, профилактики осложнений и алгоритмов ранней диагностики ПГ.

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой РК 125020501434-1. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010;3:161. doi: 10.1186/1756-0500-3-161
- Shen CY, Fu LS, Lin HK, Han SM, Wang JD. Macrohematuria as initial presentation in a girl with factor VIII and factor IX inhibitors associated with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(8):e344-e345. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182678ec1
- Akahoshi M, Aizawa K, Nagano S, Inoue H, Sadanaga A, Arinobu Y, et al. Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report and literature review. *Mod Rheumatol*. 2008;18(5):511-515. doi: 10.1007/s10165-008-0084-6
- Zanon E. Acquired hemophilia A: An update on the etiopathogenesis, diagnosis, and treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3):420. doi: 10.3390/diagnostics13030420
- Суренков АА, Орел ЕБ, Зозуля НИ, Двирнык ВН. Особенности клинко-лабораторной диагностики редкой коагулопатии — приобретенной гемофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(4):535-550. [Surenkov AA, Orel EB, Zozulya NI, Dvirnyk VN. Features of clinical and laboratory diagnosis of rare coagulopathy — acquired hemophilia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022;67(4):535-550 (In Russ.)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-535-550
- Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apheresis Sci*. 2018;57(6):717-720. doi: 10.1016/j.transci.2018.10.011
- Nishino Y, Ueki K, Suto M, Uchiumi H, Ota F, Tamura S, et al. Successful treatment of patients with rheumatic disorders and acquired factor VIII inhibitors with cyclophosphamide and prednisolone combination therapy: Two case reports. *J Int Med Res*. 2001;29(5):432-436. doi: 10.1177/147323000102900508
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
- Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Шегрена. М.;2013:7-8. [Association of Rheumatologists of Russia. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Sjogren's disease. Moscow;2013:7-8 (In Russ.)].
- Gladman DD, Ibañez D, Urowltz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheum*. 2002;29(2):288-291. doi: 10.1016/b978-0-323-04434-9.50060-9
- Bombardier C, Gladman DD, Urowltz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-640. doi: 10.1002/art.1780350606
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowltz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
- Андрианова ИА, Иванова ММ. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2005;42(5):19-22. [Andrianova IA, Ivanova MM. Early damage index in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2005;42(5):19-22 (In Russ.)].
- Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022
- Seethala S, Collins NP, Comerici G. An unusual etiology for elevation of activated partial thromboplastin time (aPTT) in SLE: Acquired hemophilia and lupus anticoagulant. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:1-3. doi: 10.1155/2013/521785

16. Ye M, Deng R, Shen F, Hou Z, Lin L. Systemic lupus erythematosus with acquired hemophilia A: A case report and literature review. *J Central South Univ (Med Sci)*. 2023;48(5):789-794. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220440
17. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695-705. doi: 10.1002/ajh.24777
18. Porru G, Mura V, Piga M, Ibba V, Vacca A, Cauli A, et al. Hemarthrosis as acute presentation of acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: Successful treatment and long-lasting remission. *Clin Rheumatol*. 2008;27(12):1581-1584. doi: 10.1007/s10067-008-0993-y
19. Cao XY, Li MT, Zhang X, Zhao Y, Zeng XF, Zhang FC, et al. Characteristics of acquired inhibitors to factor VIII and von Willebrand factor secondary to systemic lupus erythematosus: Experiences from a Chinese Tertiary Medical Center. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(5):201-205. doi: 10.1097/RHU.0000000000001284
20. Brings HA, Waas JK, McCrae KR, Baele HR, Goldstone J. Successful management of life-threatening hemorrhage in a patient with synchronous lupus anticoagulant and factor VIII inhibitor. *J Vasc Surg*. 2002;36(4):853-855. doi: 10.1067/mva.2002.127336
21. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: A proposed treatment algorithm. *Haemophilia*. 2005;11(1):13-19. doi: 10.1111/j.1365-2516.2005.01060.x
22. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood*. 2004;103(12):4424-4428. doi: 10.1182/blood-2003-11-4075
23. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al.; EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120(1):47-55. doi: 10.1182/blood-2012-02-409185
24. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21-35. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x
25. Onishi S, Hojo N, Sakai I, Yasukawa M, Hato T, Minamoto Y, et al. Rupture of the gallbladder in a patient with acquired factor VIII inhibitors and systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2004;43(11):1073-1077. doi: 10.2169/internalmedicine.43.1073
26. Rezaieyazdi Z, Sharifi-Doloui D, Hashemzadeh K, Shirdel A, Mansouritorghabeh H. Acquired haemophilia A in a woman with autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus; Review of literature. *Blood Coagulat Fibrinolys*. 2012;23(1):71-74. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834c6cce
27. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al.; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622-631. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x
28. Shen P, Li J, Tu S, Chen G, Chen C. Acquired hemophilia A in a woman with systemic lupus erythematosus: A case report and review of literature. *Medicine (United States)*. 2020;99(43):E22926. doi: 10.1097/MD.00000000000022926
29. Beydon M, McCoy S, Nguyen Y, Sumida T, Mariette X, Seror R. Epidemiology of Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(3):158-169. doi: 10.1038/s41584-023-01057-6

Алексеева С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1923-415X>

Зозуля Н.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>